

**MONOGRAPHIE**  
**ET RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTES**

**PrDIANE<sup>®</sup>-35**

comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol

comprimés à 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Traitement de l'acné

Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
[www.bayer.ca](http://www.bayer.ca)

Date de révision :  
28 février 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 201157

© 2017, Bayer Inc.  
® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	22
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES.....	34
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTES .....</b>	<b>36</b>

# PrDIANE®-35

comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	comprimés à 2,0 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol	Lactose monohydraté <i>Une liste complète figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DIANE-35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) est indiqué pour :

- le traitement de l'acné grave et des symptômes d'androgénisation qui y sont associés, dont séborrhée et hirsutisme léger, chez les femmes.

DIANE-35 ne doit être utilisé que si l'acné est réfractaire au traitement topique et aux antibiotiques par voie orale.

Remarque : DIANE-35 ne doit pas être prescrit uniquement pour la contraception. Toutefois, chez les patientes présentant les troubles ci-dessus qui le prennent convenablement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), DIANE-35 est un contraceptif fiable. En cas de doute quant à la fidélité au traitement d'une patiente chez qui la contraception est nécessaire, il faut envisager l'utilisation d'une méthode de contraception non hormonale.

#### Personnes âgées

DIANE-35 n'est pas indiqué après la ménopause.

#### Enfants

DIANE-35 n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

### CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant; une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**
- Présence ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thrombo-emboliques
- Présence ou antécédents de troubles vasculaires cérébraux
- Présence ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- Hépatopathie évolutive

- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Antécédents d'ictère cholestatique
- Prise concomitante d'un traitement contre le virus de l'hépatite C par l'association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Présence ou suspicion de cancer du sein
- Présence ou suspicion de néoplasie œstrogéno-dépendante
- Saignement vaginal anormal de cause inconnue
- Lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels
- Prise concomitante d'une autre association œstroprogestative ou d'une monothérapie œstrogénique ou progestative
- Grossesse diagnostiquée ou soupçonnée
- Diabète grave accompagné d'altérations vasculaires
- Antécédents d'aggravation de l'otosclérose pendant la grossesse

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Comme toutes les associations œstroprogestatives, DIANE-35 est contre-indiqué chez les femmes qui souffrent de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques, ou qui ont des antécédents de ces troubles.

Chez les femmes qui prennent DIANE-35, il semble y avoir un risque plus élevé d'événements thromboemboliques veineux que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel. Le risque d'événements thromboemboliques veineux associé à DIANE-35 semble être similaire à celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du désogestrel ou de la drospirénone. Pendant le traitement par DIANE-35, il ne faut pas prendre d'associations œstroprogestatives.

DIANE-35 **ne doit pas** être prescrit uniquement pour la contraception.

Pendant le traitement par DIANE-35, il ne faut pas prendre d'œstrogènes ni de progestatifs.

La nécessité de poursuivre le traitement par DIANE-35 doit être évaluée périodiquement par le médecin traitant. Une fois que les signes ont complètement disparu, il faut mettre fin au traitement par DIANE-35 après 3 ou 4 cycles.

Le tabagisme accroît le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins, en particulier chez les femmes qui prennent DIANE-35 ou une association œstroprogestative. Les femmes qui prennent DIANE-35 ne devraient pas fumer.

### Généralités

Interrompre la prise du médicament sur-le-champ si un des troubles ci-dessous survient.

- Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.
- États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement au cours d'une maladie de longue durée). Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée jusqu'à la reprise des activités normales. Pour savoir quoi faire quand une femme qui prend un contraceptif oral doit subir une intervention chirurgicale, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.
- Anomalies de la vue – perte partielle ou totale
- Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques
- Maux de tête intenses d'origine inconnue ou aggravation des migraines
- Ictère ou hépatite
- Démangeaisons sur tout le corps
- Augmentation marquée de la tension artérielle
- Dépression grave
- Intense douleur abdominale haute ou augmentation du volume du foie
  - En cas d'intense douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signe d'hémorragie intra-abdominale chez une femme qui prend une association œstroprogestative, il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Les tumeurs malignes peuvent menacer le pronostic vital ou être mortelles.

#### ***Cancer du sein***

Le vieillissement et les antécédents familiaux marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les femmes qui pourraient être plus exposées au cancer du sein avant la ménopause sont celles qui prennent une association œstroprogestative depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui ont commencé jeunes à prendre un contraceptif oral.

La prudence s'impose quand on prescrit une association œstroprogestative aux femmes qui présentent une mastose sclérokystique.

Il faut apprendre aux femmes qui prennent une association œstroprogestative à pratiquer l'auto-examen des seins et leur dire de prévenir leur médecin si elles décèlent une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut accélérer la progression du cancer du sein si la tumeur est hormonodépendante.

#### ***Cancer du foie***

Des tests de génotoxicité de première ligne reconnus sur l'acétate de cyprotérone ont donné des résultats négatifs. Toutefois, d'autres tests ont montré que l'acétate de cyprotérone pouvait former des adduits de l'ADN (et produire une augmentation de la réparation de l'ADN) dans des cellules hépatiques de rats ou de singes, ainsi que dans des hépatocytes humains fraîchement isolés. Le taux d'adduits de l'ADN dans des cellules hépatiques de chien a été extrêmement faible. La formation d'adduits de l'ADN est survenue à des degrés d'exposition systémique qui pourraient être produits par les schémas posologiques recommandés pour l'acétate de

cyprotérone. Une conséquence *in vivo* du traitement par l'acétate de cyprotérone a été l'augmentation de l'incidence des lésions hépatiques focales et possiblement préneoplasiques, dans lesquelles les enzymes cellulaires étaient altérées chez la rate.

Ces constatations ne semblent pas avoir de portée clinique. En effet, selon une étude cas témoin multicentrique internationale sur les tumeurs hépatiques, rien ne donne à penser que les stéroïdes contraceptifs contenant de l'acétate de cyprotérone soient associés à un risque accru de carcinome hépatocellulaire, même après la prise prolongée.

## **Appareil cardiovasculaire**

### ***Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie***

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves et la mortalité. En présence de facteurs qui prédisposent à la coronaropathie (tels que tabagisme, hypertension, hypercholestérolémie, obésité, diabète et vieillissement), on a signalé que la prise d'une association œstroprogestative était un facteur de risque supplémentaire.

**Chez une femme de plus de 35 ans, le traitement par une association œstroprogestative ne doit être envisagé que dans des situations exceptionnelles et seulement quand les risques et les bienfaits ont été bien pesés par la patiente et le médecin.**

Les utilisatrices de DIANE-35 sont susceptibles de comprendre les femmes chez qui il y a une augmentation inhérente du risque cardiovasculaire, dont celui associé au syndrome des ovaires polykystiques. Il pourrait aussi y avoir une augmentation inhérente du risque cardiovasculaire chez les femmes qui présentent un trouble lié aux androgènes (p. ex. acné grave ou hirsutisme).

### ***Hypertension***

Les patientes qui présentent une hypertension artérielle essentielle et dont la tension artérielle est bien maîtrisée peuvent prendre le médicament, mais seulement sous surveillance étroite. Si une élévation marquée de la tension artérielle survient à un moment quelconque chez une patiente normotendue ou hypertendue, celle-ci doit cesser de prendre le médicament sur-le-champ.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### ***Diabète***

On doit suivre de près les patientes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète afin de déceler toute altération du métabolisme glucidique. Une association œstroprogestative peut être prescrite sous surveillance médicale stricte aux patientes prédisposées au diabète, pourvu qu'elles puissent être suivies de près. Une étroite surveillance s'impose chez les jeunes patientes dont le diabète est récent, bien équilibré et non associé à une hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, comme des altérations du fond d'œil.

### ***Effets sur les lipides***

Les associations œstroprogestatives peuvent causer une augmentation des taux plasmatiques de lipoprotéines et doivent être administrées avec prudence aux femmes qui présentent une hyperlipoprotéïnémie. Chez ces patientes, le bilan lipidique doit être régulièrement déterminé.

### ***Maladies métaboliques et endocriniennes***

En présence de maladies métaboliques ou endocriniennes et quand le métabolisme du calcium et du phosphore est anormal, on recommande une méticuleuse évaluation clinique avant la prescription du médicament et un suivi régulier par la suite.

Chez les femmes qui prennent DIANE-35, l'association d'obésité, d'hypertension et de diabète est particulièrement dangereuse. Si ces trois troubles surviennent en même temps, il faut choisir un autre traitement contre l'acné.

### **Appareil génito-urinaire**

#### ***Fibromes***

Les patientes qui présentent des fibromes (léiomyomes) doivent être surveillées de près. En cas d'augmentation soudaine du volume d'un fibrome, de douleur ou de sensibilité à la pression, il faut abandonner le traitement.

#### ***Saignements vaginaux***

En cas de saignements vaginaux irréguliers persistants, il faut faire une évaluation diagnostique pour exclure la possibilité de grossesse ou de néoplasme.

### **Système hématologique**

Selon des études épidémiologiques, il y aurait un lien entre la prise d'une association œstroprogestative et l'augmentation du risque de maladies thrombotiques ou thromboemboliques veineuses ou artérielles, telles qu'infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux. Ces événements surviennent rarement.

DIANE-35, comme toutes les associations œstroprogestatives, accroît le risque de thromboembolie veineuse (TEV). La hausse du risque de TEV est maximale pendant la première année où une femme prend une association œstroprogestative ou recommence à prendre la même ou une autre association œstroprogestative (après avoir cessé pendant au moins quatre semaines). Les données d'une importante étude de cohortes prospective à trois volets laissent entendre que la hausse du risque est surtout présente au cours des trois premiers mois. La TEV menace le pronostic vital et est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

Selon un examen de la littérature, des cas de TEV non mortelle, dont l'incidence varie de 1,2 à 9,9 événements pour 10 000 années-femmes, ont été observés chez des femmes prenant DIANE-35 (Spitzer, 2003).

De 1998, année du lancement de DIANE-35, jusqu'à 2013, 95 cas de TEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral) ont été signalés à Santé Canada, ce qui équivaut à une incidence de 1,07 événement pour 10 000 années-femmes. En tout, 12 cas mortels ont été signalés. Il faut souligner que la détermination des taux de déclaration sur la foi des cas signalés de façon spontanée après la commercialisation sous-estime en général les risques associés aux traitements médicamenteux.

Une importante étude de cohortes prospective à trois volets a montré qu'il y avait environ huit à dix cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol). Selon les plus

récentes données, il y aurait environ 4,4 cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les femmes qui ne prennent pas d'association œstroprogestative et ne sont pas enceintes, et de 20 à 30 cas pour 10 000 années-femmes chez les femmes enceintes ou en postpartum.

Les études épidémiologiques donnent à penser que le risque de TEV associé à DIANE-35 serait de 1,5 à 2 fois plus élevé que celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel et pourrait être semblable à celui associé aux produits contenant du désogestrel ou de la drospirénone.

Le risque global de TEV chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est de deux à trois fois plus élevé que chez les femmes qui ne prennent pas d'association œstroprogestative et ne sont pas enceintes, et demeure inférieur au risque associé à la grossesse et à l'accouchement.

Une TEV se manifestant par une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP) peut survenir pendant la prise de toute association œstroprogestative.

Dans de très rares cas, une thrombose a été signalée dans d'autres vaisseaux sanguins (p. ex. dans les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes) chez des utilisatrices d'associations œstroprogestatives.

Les symptômes de TVP sont notamment tuméfaction unilatérale de la jambe ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe.

Les symptômes d'EP sont notamment apparition soudaine et inexplicée d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, toux soudaine avec expectoration possible de sang, douleur thoracique vive pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements, et battements de cœur rapides ou irréguliers. Certains de ces symptômes (p. ex. essoufflement et toux) sont aspécifiques et pourraient être pris à tort pour des troubles plus courants ou moins graves (p. ex. infections des voies respiratoires).

L'incidence de la thromboembolie artérielle (TEA) chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est d'environ un à trois cas pour 10 000 années-femmes. Les accidents thromboemboliques artériels sont notamment l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion vasculaire et l'infarctus du myocarde.

Les symptômes d'accident vasculaire cérébral sont notamment engourdissement soudain ou faiblesse soudaine du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout du même côté du corps; confusion soudaine ou trouble soudain de l'élocution ou de la compréhension; trouble de la vue uni- ou bilatéral soudain; trouble soudain de la démarche, étourdissements soudains ou perte soudaine de l'équilibre ou de la coordination; maux de tête soudains, graves ou prolongés sans cause connue, et perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie. Les autres signes d'occlusion vasculaire sont notamment douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu.

Les symptômes d'infarctus du myocarde sont notamment douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême, et battements de cœur rapides ou irréguliers.



Les accidents thromboemboliques artériels peuvent menacer le pronostic vital ou être mortels.

### ***Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV) ou artérielle (TEA) ou d'accident vasculaire cérébral***

Les facteurs biochimiques qui peuvent évoquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle sont notamment la résistance à la protéine C activée, l'hyperhomocystéinémie, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S et les anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique).

Lorsqu'il évalue les risques et les bienfaits, le médecin doit tenir compte du fait que le traitement convenable d'un trouble peut réduire le risque connexe de thrombose. Il doit également noter que le risque associé à la grossesse est supérieur à celui associé aux associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogène (< 0,05 mg d'éthinylestradiol).

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

#### ***Insuffisance hépatique***

DIANE-35 est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hépatopathie grave jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique. Voir aussi la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**.

#### ***Nodules hépatiques***

Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez des femmes qui prenaient depuis longtemps une association œstroprogestative. Bien que ces lésions soient rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales mortelles et doivent être envisagées en présence d'une masse abdominale, d'une douleur abdominale aiguë ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

#### ***Hépatite C***

On doit abandonner le traitement par DIANE-35 avant d'amorcer un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Au cours des essais cliniques sur l'association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les augmentations des taux d'ALT de cinq à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été significativement plus fréquentes chez les femmes en bonne santé ou infectées par le virus de l'hépatite C qui utilisaient un médicament contenant de l'éthinylestradiol. Le traitement par DIANE-35 peut être repris environ deux semaines après la fin du traitement par l'association médicamenteuse anti-VHC.

#### ***Ictère***

En cas d'antécédents manifestes d'ictère cholestatique, surtout pendant la grossesse, il faut prescrire un traitement différent. En cas de prurit généralisé grave ou d'ictère, la femme doit cesser de prendre le médicament jusqu'à ce que le problème ait disparu. Si l'ictère est de type cholestatique, il ne faut pas reprendre le traitement. Chez les femmes qui prennent une association œstroprogestative, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de l'incidence des calculs biliaires a été signalée.

## **Système immunitaire**

### ***Œdème de Quincke***

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire. Il faut envisager l'abandon du médicament.

### ***Maladie du tissu conjonctif***

Chez certaines femmes, la prise d'une association œstroprogestative a été associée à la présence de cellules LE et à un lupus érythémateux clinique. Des cas d'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde et de la synovite ont été observés.

## **Système nerveux**

### ***Migraine et maux de tête***

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou la survenue de maux de tête récurrents, persistants ou intenses commande l'arrêt de la prise du médicament et l'évaluation de la cause.

## **Œil**

### ***Maladie oculaire***

Un astigmatisme évolutif pouvant entraîner un kératocône a été observé chez certaines femmes myopes recevant des médicaments de la classe des œstroprogestatifs. Chez des femmes devenues myopes vers l'âge de la puberté et chez qui la myopie s'est stabilisée à l'âge adulte, le risque d'erreur de réfraction double ou triple après environ six mois de traitement par une association œstroprogestative. Chez les femmes qui ont des antécédents familiaux d'astigmatisme myopique ou de kératocône et qui prennent une association œstroprogestative, le trouble oculaire peut évoluer rapidement.

**Chez les femmes qui portent des verres de contact**, en cas d'altérations de la vision ou de la tolérance aux verres de contact, une évaluation par un ophtalmologiste s'impose et un arrêt temporaire ou permanent du port de verres de contact doit être envisagé.

## **Considérations péri-opératoires**

### ***Complications thromboemboliques postopératoires***

Chez les femmes qui prennent une association œstroprogestative, le risque de complications thromboemboliques après une chirurgie lourde est plus élevé. Dans la mesure du possible, la patiente doit remplacer l'association œstroprogestative par un traitement non hormonal au moins un mois avant une chirurgie lourde non urgente. Une fois sortie de l'hôpital, la femme doit attendre d'avoir ses premières règles avant de recommencer à prendre une association œstroprogestative.

## **Psychiatrie**

### ***Troubles émotionnels***

Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout de dépression, peuvent être plus exposées à la récurrence de la dépression lorsqu'elles prennent une association

œstroprogestative. En cas de dépression grave, il faut essayer une autre méthode de traitement, ce qui pourrait aider à déterminer s'il existe un lien de causalité. Chez les femmes souffrant d'un syndrome prémenstruel, les associations œstroprogestatives peuvent avoir des effets divers, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation du syndrome.

## **Rein**

### ***Rétention aqueuse***

Le médicament peut causer une rétention aqueuse. Une étroite surveillance s'impose chez les femmes atteintes d'épilepsie, d'asthme ou de dysfonctionnement cardiaque ou rénal.

### ***Insuffisance rénale***

DIANE-35 n'a pas fait l'objet d'études particulières chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Selon les données disponibles, il ne serait pas nécessaire de modifier le traitement chez elles.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### ***Aménorrhée***

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycles irréguliers peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après avoir cessé de prendre une association œstroprogestative.

Si une aménorrhée, surtout si elle est associée à la galactorrhée, dure six mois ou plus après l'arrêt de la prise d'une association œstroprogestative, une évaluation minutieuse de la fonction hypothalamo-hypophysaire doit être effectuée.

### ***Retour à la fertilité***

Après l'arrêt du traitement, on recommande à la femme d'attendre d'avoir eu au moins un cycle spontané normal avant de devenir enceinte afin que la date du début de la grossesse puisse être déterminée. Dans l'intervalle, il faut dire à la femme d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.

## **Populations particulières**

### ***Femmes enceintes***

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre d'associations œstroprogestatives. Il faut confirmer que la femme n'est pas enceinte avant d'amorcer le traitement. En raison de l'effet antiandrogène de DIANE-35, une féminisation des fœtus mâles a été observée au cours d'expériences sur l'animal et pourrait survenir chez l'humain.

Des anomalies fœtales ont été signalées chez les enfants de femmes qui avaient pris une association œstroprogestative au début de la grossesse. En cas de suspicion de grossesse, faire un test de grossesse dès que possible.

### ***Femmes qui allaitent***

La prise d'une association œstroprogestative pendant l'allaitement pourrait être à déconseiller. Les composants hormonaux passent dans le lait maternel et peuvent en réduire la quantité et la qualité. Les effets à long terme sur le développement de l'enfant sont inconnus.

### ***Enfants***

DIANE-35 n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

### ***Personnes âgées***

DIANE-35 n'est pas indiqué après la ménopause.

En général, chez les femmes qui arrivent à la fin de leurs années de fécondité, surtout celles de 35 ans et plus, le risque de complications circulatoires et métaboliques augmente graduellement. Par conséquent, ces femmes doivent être suivies de près, ne doivent pas prendre une association œstroprogestative pendant longtemps et ne doivent pas fumer. On peut aussi envisager d'autres formes de traitement chez elles.

Les associations œstroprogestatives peuvent masquer le début du climatère.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### ***Examen physique et suivi***

Avant de prescrire une association œstroprogestative, on doit effectuer une anamnèse et un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle. Il faut aussi examiner les seins, le foie, les extrémités et les organes abdominaux et pelviens. On doit aussi faire un test de Papanicolaou si la femme est sexuellement active, ainsi qu'une analyse d'urine.

Il faut examiner de nouveau la patiente trois mois après lui avoir prescrit une association œstroprogestative. Il faut par la suite l'examiner à intervalles réguliers pendant le traitement. Les examens doivent être fréquents si le risque d'effets indésirables est élevé.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Une augmentation du risque des réactions indésirables graves suivantes a été associée à la prise d'associations œstroprogestatives :

- anomalies congénitales
- embolie pulmonaire
- hémorragie cérébrale
- hypertension
- infarctus du myocarde
- lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne et névrite optique)
- maladie de la vésicule biliaire
- thromboembolie artérielle et veineuse
- thrombophlébite
- thrombose cérébrale

- thrombose mésentérique
- tumeurs hépatiques.

Les réactions indésirables qui suivent ont aussi été signalées chez des patientes prenant des associations œstroprogestatives. Des nausées et des vomissements, qui sont en général les réactions indésirables les plus fréquentes, surviennent chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle. Les autres réactions aux contraceptifs oraux, qui sont en général moins courantes ou ne surviennent qu'à l'occasion, sont les suivantes :

- accentuation de la courbure de la cornée
- aménorrhée pendant et après le traitement
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- candidose vaginale
- cataractes
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- chorée
- chute des cheveux
- diminution de la tolérance aux glucides
- diminution possible de la lactation si le médicament est pris immédiatement après l'accouchement
- dysfonctionnement rénal
- dysménorrhée
- éruption hémorragique
- érythème noueux
- érythème polymorphe
- état dépressif
- étourdissements
- hirsutisme
- hyperplasies endocervicales
- ictère cholestatique
- intolérance aux verres de contact
- maux de tête
- microrragies
- migraine
- modification de l'érosion et de la sécrétion cervicales
- modification du flux menstruel
- modifications de l'appétit
- modifications de la libido
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- nervosité
- névrite optique
- œdème
- pancréatite
- phénomène de Raynaud
- porphyrie

- prise ou perte de poids
- rash (allergique)
- rhinite
- saignements intermenstruels
- stérilité temporaire après l'arrêt du traitement
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- syndrome évoquant une cystite
- syndrome hémolytique et urémique
- thrombose rétinienne
- troubles auditifs
- vaginite.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire.

### Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

DIANE-35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) a été généralement bien toléré au cours des études menées auprès de 1563 femmes traitées pendant des périodes de 6 à 36 cycles. La réaction indésirable la plus souvent signalée a été la dysménorrhée (10,2 %), dont la fréquence a baissé avec le temps d'une façon caractéristique du traitement par les associations œstroprogestatives. La nature et la fréquence des autres effets signalés ont aussi été semblables à celles signalées avec les associations œstroprogestatives.

EFFETS INDÉSIRABLES	N <sup>bre</sup> DE CYCLES <sup>1</sup>	FRÉQUENCE (%)
Dysménorrhée	23 426	10,2
Tension/sensibilité mammaire	23 814	6,5
Maux de tête	23 810	5,2
Nervosité	23 827	4,4
Chloasma	23 112	4,2
Humeur dépressive	23 829	3,4
Baisse de la libido	23 821	3,1
Varicosités	23 829	2,9

EFFETS INDÉSIRABLES	N <sup>bre</sup> DE CYCLES <sup>1</sup>	FRÉQUENCE (%)
Nausées	23 822	1,9
Œdème	23 118	1,7
Étourdissements	23 340	1,1

<sup>1</sup> Nombre de cycles évalués

### **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**

Les réactions indésirables graves signalées depuis la commercialisation de DIANE-35 sont les suivantes : thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse avec embolie pulmonaire, embolies artérielles des extrémités et de la rate, accident vasculaire ischémique cérébral, thrombose veineuse cérébrale, thrombose sinusale, thrombose veineuse rétinienne, crise hypertensive, migraine, pancréatite, hyperplasie nodulaire focale du foie, hématome sous-capsulaire du foie, adénome hépatique, carcinome hépatocellulaire, carcinome primitif du canal biliaire, hépatite, dystrophie hépatique, cholangite, entérocôlite muco-membraneuse, cholestase, douleur abdominale, crises épileptiques, symptômes de tumeur cérébrale, paralysie brachiofaciale aiguë, hydrocéphalie aiguë, syndrome maniaque, hyperpathie, réactions anaphylactoïdes, ascite, diabète sucré, leucémie aiguë et cancer du sein.

Les réactions indésirables bénignes ci-dessous, données en fonction du système ou de l'appareil, ont été signalées dans le cadre de la pharmacovigilance.

**Appareil cardiovasculaire :** maux de tête, migraine, phlébite superficielle, palpitations, bouffées congestives

**Appareil digestif :** hyperplasie nodulaire focale, tumeur hépatique, hépatite, ictère, hépatomégalie sans anomalies des tests hépatiques, nausées, diarrhée, flatulence, stomatite, œdème des glandes salivaires

**Appareil génito-urinaire :** troubles menstruels, kyste de l'ovaire, myome, dysplasie du col de l'utérus, vaginite, infection des voies urinaires, accouchement prématuré, avortement, avortement passant inaperçu et insuffisance placentaire

**Métabolisme :** anomalies des enzymes hépatiques, hyperthyroïdie, hyperprolactinémie

**Système nerveux :** dépression, baisse de la libido, nervosité, insomnie, somnolence, confusion, hypesthésie, paresthésie, convulsions (chez les patientes ayant des antécédents d'épilepsie), troubles visuels, symptômes d'irritation conjonctivale, troubles auditifs

**Peau :** alopécie, acné, chloasma, exanthème, érythème noueux, stries, névrodermite, allergie cutanée, urticaire, œdème du visage, prurit, photosensibilité, plaques pigmentaires, sécheresse de la peau, zona, cellulite, bosses sous-cutanées, eczéma, livédo, taches bleues.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Aperçu**

La prise concomitante d'une association œstroprogestative et de certains autres médicaments peut modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments. Les associations œstroprogestatives

comme DIANE-35 peuvent modifier le métabolisme de certains autres médicaments, ce qui peut causer une augmentation (p. ex. cyclosporine) ou une diminution (p. ex. lamotrigine) des concentrations plasmatiques et tissulaires (voir [Tableau 2](#) et [Tableau 3](#)). Avant de prescrire une association œstroprogestative à une patiente, il faut connaître tous les médicaments qu'elle prend, qu'ils soient ou non de prescription.

Aucune étude structurée sur les interactions entre DIANE-35 et d'autres médicaments n'a été menée.

### Interactions médicament-médicament

*In vitro*, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Au cours des études cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol n'a pas fait augmenter ou a légèrement fait augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. midazolam), tandis qu'il y a eu une augmentation légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. mélatonine et tizanidine) des concentrations plasmatiques des substrats de l'isoenzyme CYP1A2.

**Tableau 2 : Médicaments qui peuvent réduire l'effet thérapeutique de DIANE-35 et augmenter l'incidence des saignements intermenstruels**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs*.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline (V)	Perturbation de la circulation entérohépatique, côlon irritable.
	Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme de DIANE-35, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Lamotrigine Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Induction des enzymes microsomiques hépatiques. Métabolisme rapide des œstrogènes et augmentation de la liaison du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG).
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique de DIANE-35.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité de DIANE-35.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Pas encore confirmé.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.



**Tableau 2 : Médicaments qui peuvent réduire l'effet thérapeutique de DIANE-35 et augmenter l'incidence des saignements intermenstruels**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.
Autres médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Vitamine E	Une réduction de l'efficacité des associations œstroprogestatives a été signalée, mais n'a pas encore été confirmée.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiques hépatiques.

\* Deux heures doivent séparer la prise de DIANE-35 et celle d'un antiacide

**Tableau 3 : Modification de l'action d'autres médicaments par les associations œstroprogestatives**

Classe	Médicament	Modification de l'action du médicament	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénér-giques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les associations œstroprogestatives augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les associations œstroprogestatives peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser un autre traitement de l'acné.
Anticonvulsivants	Tous	La rétention aqueuse peut accroître le risque de convulsions.	Utiliser un autre traitement de l'acné.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les associations œstroprogestatives peuvent altérer la tolérance au glucose et accroître la glycémie.	Surveiller la glycémie. Utiliser un autre traitement de l'acné.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	L'œstrogène cause une rétention sodique et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un autre traitement de l'acné.
	Bêta-bloquants	Potentialisation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	

**Tableau 3 : Modification de l'action d'autres médicaments par les associations œstroprogestatives**

Classe	Médicament	Modification de l'action du médicament	Mesure proposée
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'une association œstroprogestative.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les associations œstroprogestatives augmentent les taux de facteurs de coagulation.	Éviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	L'activité du médicament peut être excessive si l'association œstroprogestative est abandonnée.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les associations œstroprogestatives peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Leur action peut être bloquée par les associations œstroprogestatives. Les associations œstroprogestatives peuvent aussi augmenter le métabolisme du clofibrate.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Utiliser un autre traitement de l'acné.
Cyclosporine		Possibilité d'augmentation des concentrations de cyclosporine et d'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de cyclosporine.
Antiviraux à action directe (AAD)	Association ombitasvir-paritaprèvir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir	On a montré que ce traitement était associé à une augmentation des taux d'ALT de 5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale chez les femmes en bonne santé ou infectées par le VHC.	Voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> et <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas</b> .
Acide folique		On a signalé que les associations œstroprogestatives altéraient le métabolisme des folates.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation d'acide folique ou prendre un supplément.
Mépidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mépidine.	Associer avec prudence.

**Tableau 3 : Modification de l'action d'autres médicaments par les associations œstroprogestatives**

Classe	Médicament	Modification de l'action du médicament	Mesure proposée
Phénothiaziniques	Toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou une association œstroprogestative à plus faible dose. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser un autre traitement de l'acné.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Diazépam Lorazépam Oxazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les associations œstroprogestatives pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B <sub>12</sub> .	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation de vitamine B <sub>12</sub> ou prendre un supplément.

On peut observer une induction enzymatique après seulement quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est en général observée après quelques semaines. L'induction enzymatique peut persister pendant environ quatre semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux.

L'étude de la prise concomitante d'associations œstroprogestatives et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) ou du VHC (p. ex. le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) a révélé que dans certains cas, l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène ou du progestatif était significativement modifiée (augmentation ou diminution). L'efficacité et l'innocuité des associations œstroprogestatives pourraient être altérées. Les pourvoyeurs de soins doivent consulter la monographie de chaque inhibiteur de la protéase du VIH/VHC pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

### ***Substance qui réduisent la clairance de DIANE-35***

Les inhibiteurs puissants et modérés de l'isoenzyme CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. itraconazole, voriconazole et fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine et érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent accroître les concentrations plasmatiques de l'œstrogène, du progestatif ou des deux.

On a montré que des doses d'entoricoxib de 60 à 120 mg/jour font augmenter les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol par un facteur de 1,4 et 1,6, respectivement, quand elles sont prises avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

On a signalé que la prise concomitante de vitamine C (acide ascorbique) et d'une association œstroprogestative produisait une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les produits contenant du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P<sub>450</sub>) et de la glycoprotéine p (un transporteur de médicaments) et réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Des saignements intermenstruels peuvent aussi y être associés.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Pour interpréter les résultats des épreuves de laboratoire, il faut savoir que la patiente prend une association œstroprogestative. Les résultats des épreuves ci-dessous peuvent être modifiés.

#### ***Tests hépatiques***

Aspartate aminotransférase (AST) : diverses élévations signalées. Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase (GGT) : légère élévation.

#### ***Tests de la coagulation***

Élévation minimale des résultats pour des paramètres comme la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

#### ***Tests de la fonction thyroïdienne***

Augmentation de la fixation de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'élévation des concentrations de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T<sub>3</sub> sur résine.

#### ***Lipoprotéines***

Légères modifications possibles des fractions du cholestérol des lipoprotéines, dont la portée clinique n'est pas démontrée.

#### ***Gonadotropines***

Réduction par les associations œstroprogestatives des concentrations d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH); deux semaines doivent s'écouler entre l'arrêt de la prise d'une association œstroprogestative et le dosage de ces hormones.

### ***Prélèvements tissulaires***

Un pathologiste qui examine un prélèvement chirurgical ou effectue un test de Papanicolaou doit savoir si la patiente prend une association œstroprogestative.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

DIANE-35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) ne doit pas être prescrit uniquement pour la contraception. En cas de doute quant à la fidélité au traitement d'une patiente chez qui la contraception est nécessaire, il faut envisager l'utilisation d'une méthode de contraception non hormonale.

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

Un cycle de traitement comporte 21 jours de prise du médicament suivis de 7 jours sans médicament (soit trois semaines de traitement et une semaine sans traitement).

**Premier traitement :** La patiente doit prendre un comprimé par jour pendant 21 jours de suite à compter du premier jour du cycle menstruel. (Pour le premier cycle de traitement seulement, le premier jour de l'écoulement menstruel est considéré comme le jour 1.) Elle ne prend ensuite aucun comprimé pendant sept jours (une semaine). Un saignement de retrait survient habituellement pendant la semaine où la patiente ne prend pas de comprimés. Le premier cycle sera légèrement plus court que d'habitude, mais tous les cycles suivants dureront quatre semaines.

Le premier comprimé de la plaquette que doit prendre la patiente doit venir de la partie correspondant au jour voulu de la semaine (p. ex. « LUN » pour lundi). Elle doit prendre le comprimé avec un liquide sans le croquer et à la même heure chaque jour.

**Traitements suivants :** La patiente amorce tous les traitements de 21 jours suivants (soit 21 jours de prise du médicament suivis de 7 jours sans médicament) le même jour de la semaine où elle a amorcé le premier traitement. La patiente entame la plaquette suivante sept jours après avoir cessé de prendre les comprimés, que le saignement de retrait ait cessé ou non.

**Durée du traitement :** La durée du traitement dépend de la gravité des symptômes d'androgénisation et de leur réponse au traitement. Règle générale, le traitement doit durer plusieurs mois, car l'acné peut ne pas s'atténuer avant au moins trois mois. La nécessité de poursuivre le traitement par DIANE-35 doit être évaluée périodiquement par le médecin traitant. Une fois que les signes ont complètement disparu, il faut mettre fin au traitement par DIANE-35 après 3 ou 4 cycles.

En cas de récurrence des symptômes des semaines ou des mois après l'arrêt de la prise des comprimés, on peut reprendre le traitement par DIANE-35. Quand le traitement par DIANE-35 est repris (au moins quatre semaines après l'arrêt de la prise des comprimés), il faut tenir compte du risque accru de TEV (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Il faut exclure la possibilité de grossesse avant de poursuivre le traitement par DIANE-35 chez une femme qui a sauté ses règles. Si on croit qu'une femme est enceinte, il faut abandonner le traitement.

## **Dose oubliée**

On recommande de toujours prendre le comprimé DIANE-35 à la même heure.

Si la patiente oublie de prendre un comprimé à l'heure habituelle, elle doit le prendre dans les douze heures suivantes au plus tard. Si plus de douze heures se sont écoulées, elle doit jeter le comprimé oublié et continuer de prendre les comprimés à l'heure habituelle pour ne pas avoir de saignements de retrait prématurés au cours du cycle. La patiente doit utiliser une méthode de contraception non hormonale pour ne pas tomber enceinte, ce qui exigerait l'arrêt immédiat du traitement par DIANE-35.

L'irrégularité de la prise des comprimés, les vomissements ou les infections intestinales accompagnées de diarrhée, certains troubles métaboliques très rares et la prise concomitante prolongée de certains médicaments peuvent réduire l'action contraceptive de DIANE-35 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

## **Administration**

En cas de microrragies ou de saignements intermenstruels pendant les trois semaines de prise de DIANE-35, la patiente doit continuer de prendre le médicament. Ces saignements sont généralement passagers et sans conséquence, mais il faut recommander à la patiente de consulter son médecin s'ils persistent.

Exceptionnellement, la patiente pourrait ne pas avoir de règles pendant les sept jours où elle ne prend pas de comprimés. Le cas échéant, on doit lui recommander de ne pas recommencer à prendre les comprimés et de consulter son médecin.

Bien qu'une patiente qui respecte les directives d'utilisation de DIANE-35 soit très peu susceptible de tomber enceinte, il faut exclure la possibilité de grossesse avant de poursuivre le traitement chez une femme qui n'a pas de saignement de retrait. Le cas échéant, la patiente doit consulter son médecin et utiliser dans l'intervalle une méthode de contraception non hormonale.

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.
---

Aucun cas de surdosage par DIANE-35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) n'a été signalé. Les symptômes possibles de surdosage sont nausées, vomissements et saignement de retrait. Il peut même y avoir un saignement de retrait chez les jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles si elles prennent accidentellement le produit médicamenteux. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique et fondé sur les connaissances de l'action pharmacologique des composants du médicament.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

DIANE-35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) est une association œstroantiandrogénique destinée au traitement des troubles dermatologiques androgénodépendants chez la femme.

L'acétate de cyprotérone est un composé stéroïdien qui exerce une puissante activité antiandrogène, progestative et antigonadotrope. Il produit son effet antiandrogène en bloquant les récepteurs androgéniques. Il réduit aussi la synthèse des androgènes en exerçant un effet de rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. L'œstrogène que contient DIANE-35 (l'éthinylestradiol) accroît la concentration de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), ce qui réduit les taux plasmatiques d'androgènes libres. L'acétate de cyprotérone n'a pas tendance à réduire les concentrations de SHBG.

L'acétate de cyprotérone perturbe le cycle menstruel quand il est pris seul, mais pas quand il est associé à l'éthinylestradiol. De plus, le traitement cyclique par DIANE-35 prévient l'ovulation et la conception.

### **Pharmacodynamique**

Les ingrédients de DIANE-35 sont rapidement absorbés après la prise par voie orale. En raison de la longue demi-vie d'élimination terminale de l'acétate de cyprotérone, ses concentrations plasmatiques quadruplent après six à douze jours de prise quotidienne. Le traitement prolongé (36 mois) par DIANE-35 n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme lipidique. Une tendance à la hausse des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides a été observée. Il y a eu une légère baisse des taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) et une hausse simultanée des taux de lipoprotéines de haute densité (HDL).

### **Pharmacocinétique**

Après l'administration par voie orale de DIANE-35, ses deux composants (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) sont entièrement absorbés. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans un délai de trente minutes à trois heures.

Après l'atteinte des concentrations maximales, il y a une décroissance biphasique des concentrations des deux composants, les demi-vies d'élimination plasmatique de l'acétate de cyprotérone étant de deux à trois heures et d'environ deux jours et celles de l'éthinylestradiol, d'une à trois heures et d'environ 24 heures. La biodisponibilité absolue de l'acétate de cyprotérone est de 100 % et celle de l'éthinylestradiol, d'environ 40 % en raison d'une importante inactivation au premier passage pendant le processus d'absorption. La demi-vie d'élimination terminale de l'acétate de cyprotérone est environ deux fois plus longue que celle des autres progestatifs, ce qui produit une concentration plasmatique stable d'acétate de cyprotérone après l'administration de doses multiples.

Le principal métabolite de l'acétate de cyprotérone dans le plasma est 15 $\beta$ -hydroxyacétate de cyprotérone.

Trente pour cent de l'acétate de cyprotérone et de ses métabolites sont éliminés dans l'urine et 70 % dans les fèces, la demi-vie d'élimination étant d'environ deux jours. Pour l'éthinylestradiol, les valeurs correspondantes sont de 40 % (urine) et 60 % (fèces), et la demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures.

Comme les deux stéroïdes passent dans le lait maternel, les nourrissons sont exposés chaque jour à environ 0,2 % de l'acétate de cyprotérone et 0,02 % de l'éthinylestradiol que prend la mère.

Une étude pharmacocinétique a été menée sur la prise de DIANE-35 (2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol) une fois par jour pendant 21 jours par des fumeuses

et des non-fumeuses (8 patientes par groupe). Les deux composants ont rapidement été absorbés. En raison de la longue demi-vie de l'acétate de cyprotérone, la concentration plasmatique minimale a environ quadruplé et l'état d'équilibre a été atteint de six à douze jours après le début de la prise. L'aire sous la courbe (0-24 h) après 21 jours avait triplé par rapport au 1<sup>er</sup> jour. Les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol n'ont pas changé du 1<sup>er</sup> au 21<sup>e</sup> jour. L'éthinylestradiol a fait doubler la concentration de transcortine (CBG) et quadrupler celle de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). On n'a pas observé de différences entre les fumeuses et les non-fumeuses.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C).

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DIANE-35 est présenté en plaquettes alvéolées de 21 comprimés. Un comprimé contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

## **COMPOSITION**

Le comprimé contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose, polyvidone, stéarate de magnésium et talc.

L'enrobage du comprimé contient carbonate de calcium, cire, dioxyde de titane, glycérol, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, polyvidone, saccharose et talc.

## **DESCRIPTION**

Les comprimés DIANE-35 sont beiges, ronds, biconvexes et dragéifiés.

Les comprimés DIANE-35 sont offerts en plaquettes alvéolées de 21 comprimés.



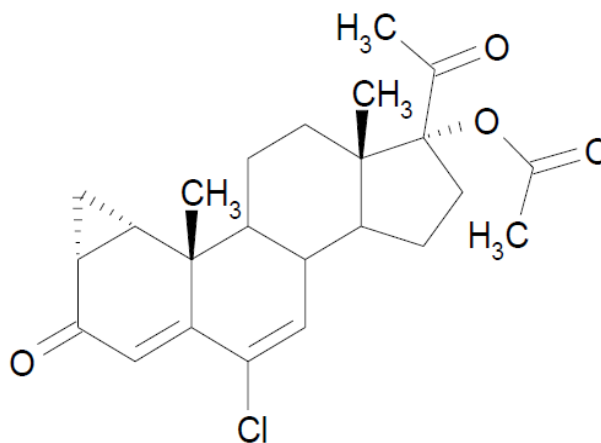
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

#### *Acétate de cyprotérone*

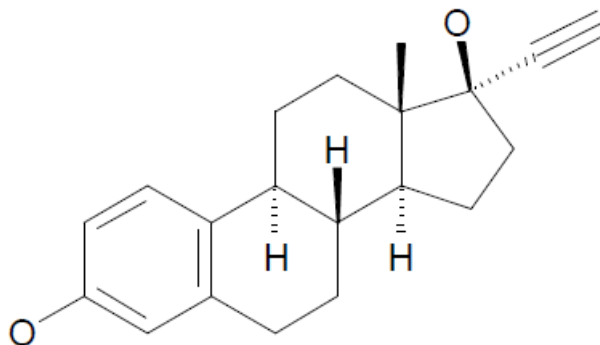
Dénomination commune :	Acétate de cyprotérone
Nom chimique :	17-acétoxy-6-chloro-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -méthylène-4,6-pregnadiène-3,20-dione
Formule et poids moléculaires :	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>4</sub> 416,95
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Poudre blanche ou légèrement jaune. Insoluble dans l'eau et franchement soluble dans le chloroforme et le dioxane. Intervalle de fusion : 206 à 213 °C.
-------------------------------	--

## ***Éthinylestradiol***

Dénomination commune :	Éthinylestradiol
Nom chimique :	19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol,(17 $\alpha$ )
Formule et poids moléculaires :	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> 296,41
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre. Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, l'huile végétale et les solutions alcalines. Intervalle de fusion : 180 à 186 °C.
-------------------------------	---

## **ESSAIS CLINIQUES**

Les données sur l'efficacité de DIANE-35 (2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol) proviennent de trois essais cliniques clés menés auprès de 1462 femmes présentant des symptômes d'androgénisation (tels qu'acné, séborrhée et hirsutisme) et ayant porté sur 23 549 cycles de traitement. Après trois mois de traitement par DIANE-35, le taux de guérison/amélioration des cas d'acné du visage était d'au moins 38 %. L'amélioration ayant été continue pendant toute la période de traitement, au bout de neuf cycles, il y avait amélioration ou normalisation chez la plupart des patientes. Selon l'évaluation faite après douze cycles de traitement, le taux d'amélioration/guérison était de 91 % et le taux de guérison totale, de 68 %. Après 36 cycles de traitement, tous les cas d'acné du visage étaient totalement guéris.

Un profil d'efficacité semblable a été observé dans les cas d'acné du dos et de la poitrine. Encore une fois, après trois mois de traitement par DIANE-35, il y avait amélioration ou guérison dans 35 à 55 % des cas. L'amélioration s'est poursuivie jusqu'à la fin du traitement, de sorte qu'après neuf à douze mois de traitement, il y avait amélioration/guérison dans 83 à 100 % des cas.

Les symptômes associés à l'androgénisation (séborrhée et hirsutisme) se sont aussi atténués pendant toute la durée du traitement au cours des trois mêmes essais cliniques. Au bout de neuf cycles, de 61 à 87 % des femmes prenant DIANE-35 avaient les cheveux et la peau moins gras. Il a fallu plus de temps pour que l'atténuation de l'hirsutisme soit significative, mais il y a eu une

tendance à l'amélioration tout au long du traitement et aucun signe de plafonnement. Après 36 cycles de traitement par DIANE-35, il y avait une atténuation de la pilosité du visage, de la poitrine et de l'abdomen chez respectivement 60, 95 et 82 % des patientes.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

DIANE-35 contient deux principes actifs, l'acétate de cyprotérone et l'éthinylestradiol, des stéroïdes synthétiques qui, des points de vue de la structure et de la fonction, sont respectivement semblables à la progestérone et à l'estradiol, des hormones sexuelles endogènes.

## **PHARMACOLOGIE ANIMALE**

### ***Acétate de cyprotérone***

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la 17-hydroxyprogestérone qui a de puissantes propriétés progestatives, antigonadotropes et antiandrogènes.

### **Effets progestatifs et antigonadotropes**

Selon tous les tests classiques d'évaluation des activités progestatives, le composé est très efficace. Chez la lapine, les doses seuils qui provoquent une transformation de l'endomètre pendant la phase proliférative (test de Clauberg) sont de 0,003 à 0,01 mg quand le composé est administré par voie orale et de 0,003 mg quand il est administré par voie générale. Il est environ 100 fois plus efficace que la progestérone quand il est administré par voie générale et plus de 3000 fois plus efficace quand il est administré par voie orale. L'acétate de cyprotérone est environ 100 fois plus puissant que la progestérone pour le maintien de la grossesse. Il est aussi efficace pour inhiber l'œstrus permanent que provoque l'administration d'undécylate d'estradiol chez des rates ovariectomisées et augmenter la concentration vaginale d'acide sialique chez des souris ovariectomisées.

Comme tous les puissants progestatifs, l'acétate de cyprotérone a des propriétés antigonadotropes qui peuvent être mises en évidence par le test d'inhibition de l'ovulation et le test d'inhibition testiculaire. L'effet anti-ovulatoire de l'acétate de cyprotérone après l'administration par voie orale ou sous-cutanée est environ trois fois plus marqué que celui de la progestérone et est comparable à celui de la noréthistérone et de l'acétate de noréthistérone.

### **Effets antiandrogènes**

L'acétate de cyprotérone n'a pas que des effets progestatifs, il a aussi des effets antiandrogènes. Il inhibe les effets des androgènes endogènes ou exogènes par liaison compétitive aux récepteurs des androgènes dans les organes cibles. Chez les animaux de laboratoire, l'acétate de cyprotérone produit une réduction proportionnelle à la dose du poids des glandes préputiales et une atrophie proportionnelle à la dose des glandes sexuelles annexes (prostate, vésicules séminales), ainsi qu'une atrophie du canal déférent et de l'épididyme. Il inhibe la spermatogenèse de façon proportionnelle à la dose, ce qui produit une stérilité, mais l'atrophie des cellules de Leydig n'est que légère. Chez le rat mâle, la puberté est prévenue ou retardée. Lorsqu'il est administré à des rates gravides, l'acétate de cyprotérone perturbe la différenciation sexuelle dépendante de la testostérone chez les fœtus mâles (féminisation intra-utérine de gravité variable). Chez le rat et la rate, l'acétate de cyprotérone retarde la maturation et la croissance en longueur du squelette. Ces effets sont attribuables au retard de l'ossification du cartilage de conjugaison dépendante des hormones sexuelles (androgènes et œstrogènes). Les antiandrogènes

inhibent surtout la prolifération des cellules périphériques des glandes sébacées. L'administration d'acétate de cyprotérone à des gerbilles mâles intactes ou à des gerbilles castrées recevant des androgènes entraîne une diminution marquée de la fonction des glandes sébacées.

### ***Éthinylestradiol***

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène. Ses caractéristiques sont semblables à celles de l'estradiol, mais contrairement à celui-ci, l'éthinylestradiol est très efficace lorsqu'il est administré par voie orale. En effet, la puissance relative de l'effet antigonadotrope et anticonceptionnel (p. ex. inhibition de l'ovulation et de l'implantation) de l'éthinylestradiol administré par voie orale est de trois à trente fois supérieure à celle de l'estradiol administré par voie orale.

L'éthinylestradiol exerce des effets semblables à ceux d'autres œstrogènes sur le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides : chez les rats, il produit une augmentation importante de la teneur du foie en glycogène et du taux sérique de triglycérides et une diminution du taux sérique de cholestérol. Il produit aussi une augmentation légère mais significative du poids du foie. Après un mois de traitement, on observe en outre une augmentation du taux de phospholipides. Les effets sur le métabolisme des lipides et des glucides peuvent être attribués à une activité glucocorticoïde indirecte des œstrogènes. Il est bien établi que, chez le rat, les œstrogènes stimulent les glandes surrénales et réduisent les taux de corticoïdes. L'augmentation des taux de glucocorticoïdes pourrait être responsable d'une induction de la gluconéogenèse associée à une hyperglycémie à jeun.

## **PHARMACOLOGIE HUMAINE**

Les actions suivantes, associées aux effets antiandrogènes de l'acétate de cyprotérone, ont été observées chez la femme : inhibition de l'activité des glandes sébacées, suppression des signes d'androgénisation et d'autres symptômes connexes.

L'acétate de cyprotérone est aussi un puissant progestatif et produit un effet antigonadotrope. Il intervient dans l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la hausse de la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH).

## **TOXICOLOGIE**

### **Éthinylestradiol**

Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**.

## **Acétate de cyprotérone**

### **Études de toxicité aiguë**

Toxicité aiguë de l'association acétate de cyprotérone-éthinyloestradiol administrée dans un rapport de 40:1.

<b>Espèce</b>	<b>Voie orale (mg/kg)</b>	<b>Voie intrapéritonéale (mg/kg)</b>	<b>Voie sous-cutanée (mg/kg)</b>
Souris	> 3300	> 2500	> 2500
Rat	> 2600	1400 <sup>2</sup>	n/d
Chien	> 1000 <sup>1</sup>	n/d	n/d

<sup>1</sup> Aucun des animaux n'est mort. Il y a eu des pertes vaginales sanglantes chez une des chiennes.

<sup>2</sup> Une apathie a été observée chez les animaux. L'autopsie a mis en évidence une érosion de la muqueuse gastrique et une nécrose hépatique possible.

n/d non déterminé

### ***Études de toxicité chronique***

Deux études de toxicité chronique ont été menées sur des groupes de rats (10/sexe/groupe) et de chiens (3/sexe/groupe) pour déterminer les effets de l'administration par gavage quotidien pendant douze semaines de doses de 0,0, 0,041, 0,41 ou 4,1 mg/kg/jour de l'association acétate de cyprotérone-éthinyloestradiol administrée dans un rapport de 40:1.

#### **Rat**

Deux rates sont mortes pendant les six premières semaines de traitement. L'autopsie n'a pas mis en évidence de modifications macroscopiques liées au traitement. Il y a eu une réduction liée à la dose de la prise de poids chez les mâles en raison de l'altération de l'efficacité de l'assimilation des aliments. Une alopecie a été observée chez les mâles en raison d'une atrophie des follicules pileux et de la réduction de leur nombre.

Chez les rates, on a observé une réduction liée à la dose de l'index de prothrombine à la semaine 11. Une réduction significative de nombre total de globules blancs associée à une réduction du nombre de lymphocytes a été observée chez les mâles recevant la plus forte dose, mais elle n'était pas liée à la dose.

Il y a aussi eu une réduction des poids absolu et relatif de la prostate et des vésicules séminales chez les mâles, et de l'utérus, des ovaires et des glandes surrénales chez les femelles. Aucune modification histopathologique de ces organes n'a été observée. L'examen histopathologique a révélé qu'il y avait chez les mâles une hausse des lipides dans les hépatocytes périportaux et une réduction du glycoène centrolobulaire.

#### **Chien**

Le traitement a été généralement bien toléré. Il n'a produit aucun effet ni signe clinique. Il y a eu une réduction liée au traitement des concentrations sériques de potassium après huit et douze

semaines, mais les concentrations étaient toujours dans les limites de la normale. Aucun animal n'est mort. Les changements suivants ont été jugés liés au traitement :

- hyperplasie de l'endomètre à toutes les doses
- légère kératinisation de la muqueuse vaginale à la plus forte dose (4,1 mg/kg/jour)
- développement anormalement avancé des glandes mammaires à toutes les doses chez les femelles, ainsi qu'à la dose médiane et à la plus forte dose chez les mâles
- inhibition de la spermatogenèse à la plus forte dose
- augmentation des éléments du tissu conjonctif dans l'épididyme avec atrophie de l'épithélium canalaire à la plus forte dose chez les mâles.
- inhibition du développement de la glande prostatique à la dose médiane et à la plus forte dose
- hyperplasie focale de la zone glomérulée de la corticosurrénale associée à une atrophie de la zone fasciculée/réticulée de la corticosurrénale à la plus forte dose chez les mâles et les femelles.

### ***Pouvoir carcinogène***

Au cours de deux études du pouvoir carcinogène menées sur des souris et des rats, diverses doses d'acétate de cyprotérone (ACP) ont été administrées, seules ou en association à l'éthinylestradiol (EE<sub>2</sub>). Les animaux ont été partagés en sept groupes contenant un nombre égal de mâles et de femelles (voir le tableau ci-dessous).

Dose (mg/kg/jour)	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	Groupe 7
ACP	0	0,04	0,4	2,0	0,04	0,4	2,0
EE <sub>2</sub>	0	0	0	0	0,001	0,01	0,05

Les produits étudiés ont été mélangés aux aliments des animaux.

### **Souris**

Chez des souris, on a étudié pendant 105 semaines l'effet carcinogène de l'administration par voie orale (mélange aux aliments) de l'acétate de cyprotérone, seul ou en association à l'éthinylestradiol (association acétate de cyprotérone-éthinylestradiol administrée dans un rapport de 40:1).

Dans les groupes recevant la plus forte dose (groupes 4 et 7), on a observé une raréfaction ou une chute des poils pendant la majeure partie de l'étude. Il y a eu une légère réduction de la prise de poids par rapport aux valeurs témoins chez les femelles du groupe 4 et les mâles et les femelles du groupe 7. La consommation d'aliments a en général été semblable dans tous les groupes.

Les constatations suivantes étaient peut-être liées au traitement : hausse de l'incidence des masses ou nodules cutanés et alopecie chez les femelles des groupes 5, 6 et 7; augmentation du volume de l'hypophyse chez les mâles et les femelles du groupe 7; masses ou nodules hépatiques avec modifications testiculaires chez les mâles du groupe 7.

L'examen histologique a mis en évidence des modifications morphologiques liées au composé de nature proliférative (nodules hyperplasiques du foie, hypertrophie et/ou hyperplasie hépatocytaire ou nécrose chez les femelles et atrophie de la prostate et des vésicules séminales chez les mâles du groupe 7; hyperplasie lobulaire des glandes mammaires chez les mâles et les femelles du groupe 7 ) et/ou néoplasique (adénomes d'origine hypophysaire chez les mâles et les femelles du groupe 7 et adénocarcinome d'origine mammaire chez les femelles du groupe 7).

### **Rat**

L'acétate de cyprotérone, seul ou en association à l'éthinylestradiol, a été administré par voie alimentaire à des rats pendant 104 semaines aux doses données ci-dessus.

On a observé une raréfaction ou une chute des poils chez les mâles du groupe 4 et les mâles et les femelles du groupe 7. Il y a eu une réduction de la prise de poids et de la consommation moyenne d'aliments chez les mâles des groupes 4, 6 et 7 et les femelles des groupes 6 et 7. Une baisse des taux moyens d'hémoglobine et d'hématocrite après 18 et 24 mois et une légère baisse du nombre total moyen d'érythrocytes après 24 mois ont été observées chez les mâles du groupe 7. Les taux moyens de SGOT, de SGPT et de phosphatases alcalines ont légèrement varié ou modérément augmenté après 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Une réduction du volume urinaire a été observée après 18 et 24 mois. Après 24 mois, l'incidence des cataractes était plus élevée chez les rats du groupe 7.

Les lésions macroscopiques considérées comme liées au médicament étaient les suivantes : hausse de l'incidence des masses et/ou nodules sous-cutanés; décoloration du foie et formation de nodules hépatiques (groupes 6 et 7), atrophie des testicules, des vésicules séminales et de la prostate (groupes 4, 5, 6 et 7) et augmentation du volume de l'hypophyse, surtout chez les mâles (groupes 5, 6 et 7).

L'examen microscopique a révélé qu'il y avait davantage de modifications hépatiques (nodules hyperplasiques, prolifération des canaux biliaires, accumulation de pigments dans le cytoplasme des cellules de revêtement sinusoidales et hypertrophie et/ou hyperplasie hépatocytaire) chez les animaux du groupe 7. Dans ce groupe, il y a eu davantage de lésions des organes reproducteurs chez les mâles, ainsi que de lésions rénales. L'incidence des néoplasmes mammaires (adénomes, adénocarcinomes) a été plus élevée chez les mâles et les femelles des groupes 6 et 7.

### ***Pouvoir mutagène***

L'acétate de cyprotérone n'a pas eu d'effet mutagène *in vitro* (*Salmonella typhimurium*) ni *in vivo* (test du micronoyau chez le singe).

### ***Tératologie***

Deux études ont été menées chez le rat et le lapin pour déterminer le pouvoir embryotoxique et féminisant de l'association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone (EE<sub>2</sub>-ACP). Le tableau ci-dessous présente les doses administrées.

Groupe	Dose totale (mg/kg/jour)	=	EE <sub>2</sub> (mg/kg/jour)	+	ACP (mg/kg/jour)
1	0		0		0
2	0,041		0,001		0,04
3	0,41		0,01		0,4
4	4,1		0,1		4,0

### **Rat**

On a administré une association d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone par gavage à des rates du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour après l'accouplement pour déterminer son pouvoir embryotoxique et féminisant. L'administration de 0,41 et 4,1 mg/kg/jour a produit une réduction légère ou modérée de la prise de poids moyenne. Une plus forte proportion (29 %) des fœtus des rates recevant la plus forte dose (4,1 mg/kg/jour) ont présenté des altérations du squelette jugées liées au médicament. Aucun signe d'effet féminisant n'a été observé dans les groupes étudiés.

### **Lapin**

On a administré une association d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone par gavage à des lapines du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour après l'accouplement pour déterminer son pouvoir embryotoxique et féminisant. L'administration de 0,41 et 4,1 mg/kg/jour a produit une réduction légère, modérée ou marquée de la prise de poids moyenne. Chez les lapines recevant la plus forte dose (4,1 mg/kg/jour), il y a eu résorption totale d'environ 85 % des embryons implantés. Le poids moyen des fœtus vivants a aussi été moindre chez les lapines recevant la plus forte dose. Aucun signe d'effet féminisant n'a été observé dans les groupes étudiés.

### ***Études particulières***

Deux autres études ont été menées chez le rat et le lapin pour déterminer le pouvoir féminisant de l'association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone (EE<sub>2</sub>-ACP).

### **Rat**

Des groupes de cinq rates ont reçu par voie intragastrique, du 13<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour après l'accouplement, 0,0, 0,041, 4,1 ou 41 mg/kg/jour d'une association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone (1:40) sous forme de suspension microcristalline.

Un effet féminisant lié à la dose a été observé après l'administration de 0,41, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour. Chez les rates recevant la plus forte dose, le taux de résorption a été significativement plus élevé et la prise de poids a été beaucoup moindre. On a aussi observé une féminisation de 100 % des fœtus des rates recevant la plus forte dose.

Compte tenu de l'effet antiandrogène de l'acétate de cyprotérone et de l'effet œstrogénique de l'éthinylestradiol, l'association a un effet féminisant sur les fœtus mâles après l'administration d'une dose de 0,41 mg/kg/jour. On a déterminé que le seuil de survenue de cet effet chez le rat était d'entre 0,041 et 0,41 mg/kg/jour.



## **Lapin**

Des groupes de cinq lapines ont reçu par voie intragastrique, du 13<sup>e</sup> au 29<sup>e</sup> jour après l'accouplement, 0,0, 0,041, 0,41, 1,23, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour d'une association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone (1:40) sous forme de suspension microcristalline.

On n'a pas observé d'effet toxique chez les lapines et les fœtus après l'administration d'une dose de 0,041 mg/kg/jour.

L'administration de 0,41, 1,23, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour a eu un effet embryotoxique marqué et lié à la dose se manifestant par une hausse du nombre de fœtus morts par portée. Après l'administration de 1,23, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour, le nombre de résorptions augmentait beaucoup avec la dose. Après l'administration de 41,0 mg/kg/jour, seules des résorptions totales ont été observées.

Parallèlement aux constatations ci-dessus, on a observé une réduction liée à la dose du poids des fœtus (1,23 et 4,1 mg/kg/jour) et une réduction marquée de la prise de poids chez les lapines recevant la plus forte dose.

## RÉFÉRENCES

1. Aydinlik S, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. Estrogen-reduced antiandrogens. Double-blind comparative study of Diane 35 and Diane. *Fortschr Med* 1986; 104:61-64.
2. Aydinlik S, Kaufmann J, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. Long-term therapy of signs of androgenization with a low-dosed antiandrogen-oestrogen combination: Diane-35. *Clin Trial J* 1990; 27(6):392-402.
3. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RPR. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind dose-ranging study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35(1):5-10.
4. Binkley KE, Davis A, 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.
5. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
6. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonogestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986; 134:29-32.
7. De Cecco L, Capitano GL, Bertolini S, Croce S, Centonze A. Clinical and metabolic effects of a new estrogen-antiandrogen low dose combination. In: Schindler AE, ed. *Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization (New developments in biosciences; 3)* Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1987; 167-173.
8. Erkkola R, Hironen E, Luikku J, Lumme R, Mannikko H, Aydinlik S. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:61-5.
9. Ernst E, Schmolzl Ch, Matrai A, Schramm W. Hemorheological effects of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40(5):571-80.
10. Fugere P, Percival-Smith RKL, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990; 40(2):225-34.
11. Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(7):575-577.
12. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
13. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):471-7.
14. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.

15. Seaman, HE, de Vries CS, Farmer RDT. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette<sup>®</sup>): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004;13:427-436.
16. Spitzer, WO. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: An epidemiological evaluation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(12):1011-8.
17. Spona J, Huber J, Schmidt JB. Ovulation inhibitory effect of SH B 902 AE (Diane-35) - a new antiandrogen-estrogen combination. In: Schindler AE, ed. *Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization (New developments in biosciences; 3)* Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1987; 51-58.
18. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
19. Vermeulen A, Rubens R. Effects of cyproterone acetate plus ethinylestradiol low dose on plasma androgens and lipids in mildly hirsute or acneic young women. *Contraception* 1988; 38(4):419-28.
20. Vexiau P, Vexiau-Robert D, Martineau I, Hardy N, Villette JM, Fier J, Cathelineau G. Metabolic effect at six and twelve months of cyproterone acetate (2 mg) combined with ethinyl estradiol (35 µg) in 31 patients. *Horm. Meta. Res* 1990; 22:241-245.

**LIRE CE QUI SUIT POUR SAVOIR COMMENT UTILISER LE MÉDICAMENT  
EFFICACEMENT ET SANS DANGER  
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTES**

**PrDIANE®-35**

Comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre **DIANE-35** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Posez à votre médecin des questions sur votre maladie et son traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur **DIANE-35**.

**Mises en garde et précautions importantes**

- N'utilisez pas DIANE-35 si vous avez ou avez déjà eu un caillot de sang, une douleur ou une enflure dans les veines ou une rougeur de la peau située au-dessus d'une veine dans les jambes, les poumons ou ailleurs.
- Chez les femmes qui prennent DIANE-35, il semble y avoir un risque plus élevé de caillots de sang que chez celles qui prennent des pilules anticonceptionnelles contenant du lévonorgestrel. Le risque de caillots de sang associé à DIANE-35 semble être similaire au risque associé aux pilules anticonceptionnelles qui contiennent du désogestrel et de la drospirénone. Les caillots de sang peuvent dans de rares cas entraîner la mort.
- Ne prenez pas d'autres œstrogènes ou progestatifs (seuls ou en association) si vous prenez DIANE-35.
- Ne prenez pas DIANE-35 uniquement pour la contraception.
- Le médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer de prendre DIANE-35. Vous devez cesser de le prendre de trois ou quatre mois après la disparition complète des signes.
- Le tabagisme accroît le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins, en particulier chez les femmes qui prennent DIANE-35 ou une association œstroprogestative. Les femmes qui prennent DIANE-35 ne devraient pas fumer.

**Ne prenez pas DIANE-35 si vous prenez l'association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir, pour le traitement de l'hépatite C. La prise de ces médicaments avec DIANE-35 pourrait entraîner des troubles hépatiques, tels qu'une augmentation de l'ALT, une enzyme hépatique. Vous pouvez en général recommencer à prendre DIANE-35**

**environ deux semaines après la fin de la prise de cette association médicamenteuse utilisée contre l'hépatite C, mais consultez toujours d'abord votre médecin ou un pharmacien.**

### **À quoi sert DIANE-35?**

**DIANE-35** sert à traiter les femmes qui présentent une acné grave accompagnée de séborrhée ou d'hirsutisme léger. L'hirsutisme est une pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes. La séborrhée est un état associé à la sécrétion excessive de sébum par la peau, causant desquamation, rougeur et démangeaisons.

DIANE-35 ne doit être utilisé qu'en cas d'absence de réponse à d'autres traitements, dont ceux appliqués sur la peau et les antibiotiques pris par voie orale.

### **Quel est le mode d'action de DIANE-35?**

DIANE-35 réduit l'activité des glandes sébacées de la peau, qui jouent un rôle important dans la survenue de l'acné. Le traitement par DIANE-35 peut entraîner la guérison ou l'atténuation de l'acné après en général trois à six mois de traitement.

### **Quels sont les ingrédients de DIANE-35?**

DIANE-35 contient un progestatif appelé acétate de cyprotérone et un œstrogène appelé éthinylestradiol.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, carbonate de calcium, cire, dioxyde de titane, glycérol, lactose, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, polyvidone, saccharose, stéarate de magnésium et talc

### **Forme posologique de DIANE-35**

Comprimé à 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol

### **Vous ne devez pas prendre DIANE-35 si vous présentez ou avez déjà présenté un des troubles suivants :**

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou inflammation des veines (thrombophlébite)
- troubles de la coagulation du sang qui accroissent le risque de caillots de sang (ou de tels troubles chez un proche parent)
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC
- crise cardiaque, angine de poitrine ou maladie cardiaque ou coronarienne
- maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications
- hypertension non maîtrisée
- graves migraines ou antécédents de graves migraines entraînant des symptômes comme troubles de la parole ou faiblesse ou engourdissement de toute partie du corps
- coloration jaune des yeux ou de la peau (jaunisse)
- maladie du foie
- tumeur du foie
- prise de l'association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir, pour le traitement de l'hépatite C

- cancer connu ou soupçonné du sein, de l'utérus ou des ovaires, dont cancer qui se développe en réponse aux œstrogènes
- trouble hormonodépendant connu ou soupçonné
- grave diabète associé à des troubles des vaisseaux sanguins
- saignement vaginal inhabituel sans cause connue
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- surdité qui s'est aggravée pendant une grossesse
- utilisation d'une association œstroprogestative ou d'un œstrogène ou d'un progestatif seul
- grossesse ou grossesse soupçonnée
- allaitement; DIANE-35 passe dans le lait humain et peut en réduire la qualité et la quantité
- allergie à l'acétate de cyprotérone, à l'éthinylestradiol ou à l'un des autres ingrédients de DIANE-35.

**Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le médicament, adressez-vous à votre médecin avant de prendre DIANE-35. mentionnez tous vos troubles ou problèmes de santé, dont ceux ci-dessous.**

- Vous êtes fumeuse.
- Vous fumez plus de 15 cigarettes par jour et avez plus de 35 ans. Votre médecin pourrait choisir un autre traitement pour vous.
- Vous avez un excès de poids.
- Vous avez déjà eu une maladie des seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein.
- Un membre de votre famille immédiate a déjà eu un caillot de sang (dans les jambes, les poumons ou ailleurs) ou fait une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral tôt dans sa vie.
- Vous souffrez d'hypertension ou avez des antécédents familiaux d'hypertension.
- Vous avez un taux de cholestérol élevé ou un membre de votre famille immédiate a déjà eu des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides (matières grasses) dans le sang.
- Vous souffrez de diabète ou avez des antécédents familiaux de diabète.
- Vous souffrez de migraines (maux de tête accompagnés de symptômes comme troubles de la vue ou nausées).
- Vous avez une maladie du cœur ou des reins.
- Vous avez des antécédents de maladie du foie.
- Vous avez des antécédents de jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux), surtout pendant une grossesse.
- Vous avez des antécédents de convulsions/d'épilepsie.
- Vous souffrez d'asthme ou avez de la difficulté à respirer.
- Vous souffrez de rétention d'eau (p. ex. enflure de la partie inférieure des jambes).
- Vous avez des antécédents de dépression (humeur triste persistante).
- Vous portez des verres de contact. Une personne qui porte des verres de contact chez qui des altérations de la vue ou de la tolérance aux verres de contact surviennent doit consulter un ophtalmologiste. Un arrêt temporaire ou permanent du port de verres de contact doit être envisagé.

- Vous êtes myope ou présentez un astigmatisme. Les associations œstroprogestatives peuvent aggraver ces problèmes, surtout chez les femmes qui ont des antécédents familiaux de myopie.
- Vous avez des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses de l'utérus).
- Vous souffrez de lupus érythémateux disséminé, maladie qui fait que le système immunitaire s'attaque aux organes et tissus de l'organisme. Chez certaines femmes, les associations œstroprogestatives peuvent aggraver les douleurs articulaires et musculaires.
- Vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin, telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.
- Vous êtes peut-être enceinte ou vous allaitez.
- Vous souffrez d'un problème quelconque des valvules cardiaques et/ou avez un rythme cardiaque irrégulier.
- Vous avez des taches cutanées brun doré, parfois appelées taches de grossesse, surtout au visage (chloasma). Le cas échéant, évitez de vous exposer directement au soleil ou aux rayons ultraviolets.
- Vous souffrez du syndrome des ovaires polykystiques (en présence duquel de nombreux petits kystes se forment sur les ovaires et peuvent causer saignements menstruels irréguliers, stérilité, acné ou pousse excessive de poils; ce trouble peut accroître le risque de caillots de sang).
- On vous a dit que vous présentiez un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou vous avez déjà présenté une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes.
- Vos règles sont peu abondantes ou irrégulières.
- Vous devez subir un examen de laboratoire ou une chirurgie. Le médecin vous dira de cesser de prendre DIANE-35 quatre semaines avant la chirurgie. Après la chirurgie, laissez passer un cycle menstruel complet avant de recommencer à prendre DIANE-35.

### **Autres mises en garde**

Vous ne devez pas prendre DIANE-35 uniquement pour la contraception. Toutefois, quand le médicament est pris comme il se doit, c'est une méthode de contraception fiable. Vous ne devez pas utiliser d'autres méthodes de contraception hormonale quand vous prenez DIANE-35. Si vous oubliez de prendre un comprimé DIANE-35, utilisez une méthode de contraception non hormonale pour ne pas tomber enceinte.

**NE PRENEZ PAS DIANE-35** si vous êtes obèse et souffrez d'hypertension et de diabète, car le médicament est particulièrement dangereux en présence de ces troubles. Le médecin vous prescrira un médicament différent contre l'acné.

Chez les femmes de plus de 35 ans, DIANE-35 ne doit être utilisé que dans des cas exceptionnels. Vous et votre médecin devez décider si les avantages l'emportent sur les risques. Vous devez savoir que le risque d'effets secondaires graves augmente après 35 ans. Vous devrez prendre DIANE-35 pendant moins longtemps et consulter plus souvent un médecin. De plus, vous ne devriez pas fumer.

## **Cancer du sein**

### **Le cancer du sein peut menacer le pronostic vital ou être mortel.**

Les facteurs suivants augmentent le risque de cancer du sein :

- vieillissement
- antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur)
- obésité
- ne jamais avoir eu d'enfants
- première grossesse à terme tardive
- utilisation d'une association œstroprogestative, telle que DIANE-35, pendant plus de huit ans
- utilisation d'une association œstroprogestative tôt dans la vie.

Le risque de tumeur du sein baisse graduellement après l'arrêt de la prise d'une pilule combinée.

Un examen annuel des seins par un professionnel de la santé est recommandé. Parlez à votre médecin de l'auto-examen des seins. Informez votre médecin sans tarder si vous découvrez une nouvelle bosse ou masse.

## **Cancer du foie**

### **Le cancer du foie peut menacer le pronostic vital ou être mortel.**

Des tumeurs cancéreuses et autres peuvent survenir. Ces tumeurs peuvent entraîner des hémorragies internes menaçant le pronostic vital. Communiquez sans tarder avec votre médecin en cas de douleur abdominale intense ou de bosse dans l'abdomen.

## **Grossesse**

Vous NE DEVEZ PAS prendre DIANE-35 si vous êtes enceinte ou croyez l'être. DIANE-35 n'interrompra pas la grossesse et pourrait nuire au développement normal du bébé. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par DIANE-35, cessez immédiatement de le prendre et communiquez avec votre médecin.

### **Prise après une grossesse, une fausse couche ou un avortement**

Consultez votre médecin avant de prendre DIANE-35 après un accouchement, une fausse couche ou un avortement.

### **Grossesse après l'arrêt de la prise de DIANE-35**

Si vous désirez devenir enceinte, adressez-vous à votre médecin. Il vous recommandera d'abandonner le traitement par DIANE-35 et d'attendre d'avoir eu au moins un cycle menstruel avant de devenir enceinte. Communiquez avec votre médecin à ce sujet et pour savoir quelle méthode de contraception utiliser dans l'intervalle.

**Mentionnez à tous les professionnels de la santé tous les médicaments que vous prenez, dont DIANE-35 et autres médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médicaments de médecine douce.**



Certains médicaments peuvent interagir avec DIANE-35. Ils peuvent en réduire l'efficacité contraceptive ou causer des saignements vaginaux inexpliqués. Les professionnels de la santé peuvent vous dire si vous devez utiliser une autre méthode de contraception pendant que vous prenez un autre médicament et, le cas échéant, pendant combien de temps.

**Voici les produits qui peuvent interagir avec DIANE-35.**

- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex. carbamazépine, éthosuximide, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)
- Médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex. rifampicine)
- Médicaments utilisés pour traiter les infections à VIH (p. ex. névirapine, ritonavir)
- Médicaments utilisés pour traiter les infections à virus de l'hépatite C (p. ex. bocéprévir, télaprévir)
- Association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir (utilisée pour le traitement de l'hépatite C)
- Antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes), tels que pénicillines, tétracyclines, ampicilline, cotrimoxazole, chloramphénicol, métronidazole, néomycine, nitrofurantoïne, sulfonamides et troléandomycine
- Antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques) (griséofulvine)
- Anticoagulants (médicaments qui empêchent la coagulation du sang)
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, bêta-bloquants)
- Antidiabétiques et insuline (contre le diabète)
- Antipyrétiques (p. ex. acétaminophène, antipyrine, AAS)
- Prednisone
- Médicaments pour la réduction des taux de cholestérol (p. ex. clofibrate)
- Sédatifs et hypnotiques (p. ex. barbituriques, benzodiazépines, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- Médicaments utilisés pour traiter les dérangements ou brûlures d'estomac (antiacides) (prenez-les deux heures avant ou après la prise de DIANE-35)
- Médicaments utilisés pour traiter les allergies (p. ex. antihistaminiques)
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur (p. ex. analgésiques)
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. préparations antimigraineuses)
- Médicaments utilisés pour traiter l'humeur triste (p. ex. clomipramine)
- Médicaments utilisés pour traiter les hémorragies chez certaines personnes (p. ex. acide aminocaproïque)
- Médicaments utilisés pour arrêter le travail avant terme (p. ex. bêta-mimétiques)
- Médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie (p. ex. tranquillisants dérivés de la phénothiazine)
- Médicaments utilisés pour traiter les symptômes d'obstruction des voies respiratoires (p. ex. théophylline)
- Vitamine E, vitamine C, vitamine B<sub>12</sub>, acide folique
- Millepertuis commun (produit à base d'herbes médicinales employé principalement dans le traitement des états dépressifs)
- Alcool

- Caféine

### **Comment prendre DIANE-35**

Ne prenez DIANE-35 que sur l'avis de votre médecin. Il est important que vous preniez les comprimés conformément aux directives du médecin, sans quoi leur effet contraceptif pourrait être réduit et vous pourriez devenir enceinte. Votre médecin pourrait vous dire d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant la prise de DIANE-35.

### **Dose habituelle**

Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours. Avalez-le avec un peu de liquide sans le croquer. Prenez tous les comprimés de la plaquette, puis aucun comprimé pendant les sept jours suivants.

Vous NE DEVEZ PAS passer plus de sept jours sans prendre de comprimés.

### **Quand entamer la première plaquette de comprimés**

Commencez à prendre les comprimés le premier jour de vos règles. Prenez le comprimé qui correspond à ce jour de la semaine. Par exemple, si vos règles commencent un vendredi, prenez le comprimé marqué « Ven ».

### **Règles ou légers saignements inattendus**

Au cours du mois, si des règles « inattendues » surviennent pendant les trois semaines où vous prenez les comprimés DIANE-35, continuez de prendre les comprimés. Les légers saignements cessent en général d'eux-mêmes. En cas de saignements abondants, semblables à des saignements menstruels, adressez-vous à votre médecin. Au cours des trois premiers mois de la prise de DIANE-35, de nombreuses femmes ont de légers saignements ou peuvent avoir mal au cœur. Si vous avez mal au cœur, ne cessez pas de prendre DIANE-35. Les maux de cœur disparaissent en général d'eux-mêmes. S'ils ne disparaissent pas, adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de la clinique.

### **Lorsque vous avez pris tous les comprimés d'une plaquette**

Vous devriez avoir vos règles pendant les sept jours où vous ne prenez aucun comprimé, en général de deux à quatre jours après la prise du dernier comprimé.

### **Quand entamer la deuxième plaquette de comprimés et les plaquettes suivantes**

Prenez toujours le premier comprimé de la plaquette suivante le même jour de la semaine où vous avez commencé à prendre les comprimés DIANE-35. Prenez ce comprimé comme prévu, que vos règles aient cessé ou non.

### **Absence de règles**

Si vous n'avez pas de saignements pendant les sept jours où vous ne prenez pas de comprimés, n'entamez pas de nouvelle plaquette de comprimés DIANE-35 et consultez votre médecin pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte. Pour ne pas devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception non hormonale.

## **Durée du traitement**

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer de prendre DIANE-35. La durée du traitement dépend de la gravité des symptômes et de leur réponse au traitement. Il faut en général mettre fin au traitement par DIANE-35 trois ou quatre cycles après la disparition complète des signes.

## **Reprise du traitement par DIANE-35**

En cas de récurrence des symptômes des semaines ou des mois après l'arrêt de la prise de DIANE-35, le médecin peut reprendre le traitement. Suivez toujours les conseils de votre médecin. S'il y a plus de quatre semaines que vous ne prenez plus DIANE-35, le risque de caillots de sang est plus élevé.

## **Surdosage**

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre nausées, vomissements ou saignements vaginaux. De tels saignements peuvent même survenir chez les jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles si elles prennent accidentellement le médicament.

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de DIANE-35, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

## **Dose oubliée**

### **Que faire si vous oubliez de prendre des comprimés?**

Si vous oubliez de prendre un comprimé à un moment quelconque du cycle, vous pourriez devenir enceinte. Le risque de grossesse est plus élevé :

- si vous entamez une plaquette plus tard que prévu
- si vous oubliez de prendre des comprimés peu après avoir entamé une plaquette ou quand la plaquette est presque vide.

Si vous oubliez de prendre un comprimé à l'heure habituelle, vous devez le prendre dans les douze heures suivantes. Si plus de douze heures se sont écoulées, jetez le comprimé oublié. Continuez de prendre les comprimés de la plaquette à l'heure habituelle pour ne pas avoir vos règles trop tôt. Pour ne pas devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant ce cycle.

### **Remarque : vous êtes plus susceptible de devenir enceinte dans les cas suivants :**

- vous ne prenez pas régulièrement les comprimés DIANE-35
- vous vomissez ou avez des problèmes intestinaux accompagnés de diarrhée
- vous souffrez d'un très rare trouble du métabolisme
- vous prenez certains autres médicaments en même temps que DIANE-35.

En cas de vomissements ou de diarrhée, vous devez continuer de prendre les comprimés. Pour ne pas devenir enceinte, vous devez aussi utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant le reste du cycle.

## Quels sont les effets secondaires possibles de DIANE-35?

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de DIANE-35 n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre médecin. Veuillez aussi consulter l'encadré « Importantes mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires qui peuvent survenir chez les femmes qui prennent DIANE-35 ou une autre association œstroprogestative peuvent comprendre les suivants :

- nausées et vomissements
- douleurs pendant les règles
- symptômes semblables à ceux que vous pouvez ressentir avant vos règles, tels que changements de l'humeur ou irritabilité
- changements de l'appétit sexuel
- sensibilité, modifications, augmentation du volume ou sécrétion des seins
- baisse de la production de lait chez les femmes qui allaitent
- maux de tête, étourdissements
- nervosité
- apparition de taches brun doré au visage (chloasma)
- augmentation ou diminution du poids et de l'appétit
- écoulement nasal, nez bouché ou éternuements (rhinite)
- col de l'utérus (ouverture de l'utérus) altéré par la croissance de tissu ou qui produit des sécrétions vaginales
- difficulté à devenir enceinte après l'arrêt du traitement.

DIANE-35 peut causer une anomalie des résultats des analyses sanguines, du test de Papanicolaou, de l'examen des seins et des analyses d'urine. Votre médecin décidera de quand faire ces tests et analyses et en interprétera les résultats.

Consultez votre médecin trois mois ou moins après votre examen initial, puis à intervalles réguliers par la suite.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Caillot de sang dans la jambe (thrombose veineuse profonde) :</b> sensation de chaleur, enflure ou douleur dans la jambe, surtout quand vous êtes debout ou marchez. La peau de votre jambe peut être rouge ou décolorée.			✓

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Cancer ou tumeur du foie</b> : douleur abdominale intense, nausées, vomissements ou bosse dans l'abdomen.		✓	
<b>Cancer du sein</b> : bosses dans les seins.		✓	
<b>Crise cardiaque</b> : douleur, constriction ou oppression thoracique qui s'aggrave progressivement. Douleur au bras, à la mâchoire ou au dos. Difficulté à respirer, anxiété et transpiration. Battements de cœur rapides ou irréguliers. Dérangements ou brûlures d'estomac, sensation d'étouffement, nausées et vomissements. Étourdissements et faiblesse.			✓
<b>Hypertension</b> : maux de tête, troubles de la vue, nausées et vomissements.			✓
<b>Réaction allergique</b> : démangeaisons sur tout le corps ou éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler.			✓
<b>Dépression</b> : humeur triste persistante. Si vous avez des antécédents de dépression, ces médicaments peuvent aggraver votre dépression.			✓
<b>Caillot de sang dans un poumon (embolie pulmonaire)</b> : douleur vive à la poitrine qui peut être aggravée par l'inspiration profonde, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain ou respiration rapide. Anxiété, étourdissements, battements de cœur rapides ou irréguliers.			✓
<b>Caillot de sang dans un œil</b> : perte partielle ou totale soudaine de la vue.			✓

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Accident vasculaire cérébral ou caillot de sang dans le cerveau :</b> mal de tête grave soudain, vomissements, confusion, perte d'équilibre ou de coordination, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie, troubles de la vue, de la parole ou de la compréhension, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout d'un côté du corps.			✓
Saignements vaginaux inattendus ou irréguliers, absence de règles ou saignements entre les règles, surtout en présence de sécrétions mammaires.		✓	
<b>Œdème :</b> enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, du visage ou des voies respiratoires.		✓	
<b>Jaunisse ou hépatite :</b> coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.			✓

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Autres signes de caillot de sang :</b> douleur soudaine, enflure et légère coloration bleue des mains ou des pieds; douleur abdominale intense soudaine.			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Graves maux de tête ou aggravation des migraines</b>			✓
<b>Calculs biliaires :</b> une crise survient souvent après un repas riche en graisses. Elle peut causer une douleur intense de la partie supérieure de l'abdomen, des nausées et des vomissements.	✓		
<b>Crampes abdominales et ballonnement</b>	✓		
<b>Augmentation de la taille de léiomyomes utérins</b> (tumeurs non cancéreuses de la paroi de l'utérus) : aggravation des douleurs abdominales et augmentation des saignements vaginaux	✓		
<b>Diminution de la tolérance aux glucides</b> (augmentation des taux de sucre dans le sang chez les diabétiques ou chez les personnes à risque d'être atteintes de diabète) : fréquent besoin d'uriner, augmentation de la soif et de la faim	✓		
<b>Infection vaginale à levures, vaginite</b> (inflammation du vagin) : démangeaisons, sensation de cuisson ou pertes vaginales		✓	

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Difficulté à porter des verres de contact, modification de la forme de la cornée, cataractes</b> (vue embrouillée), <b>névrite optique</b> (douleur aux yeux ou altérations de la vue)	✓		
<b>Chorée</b> : mouvements anormaux ou involontaires des bras ou des jambes		✓	
<b>Syndrome évoquant une cystite</b> (infection de la vessie) : besoin fréquent ou urgent d'uriner, douleurs ou brûlures lors de l'émission d'urine, urine malodorante, trouble ou sanglante		✓	
<b>Hirsutisme</b> : pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes	✓		
<b>Chute des cheveux</b>	✓		
<b>Érythème polymorphe</b> : réaction cutanée causant des éruptions cutanées ou des bosses rouges	✓		
<b>Érythème noueux</b> : trouble cutané causant des bosses rougeâtres douloureuses, en général sur les jambes	✓		
<b>Éruption hémorragique</b> (saignement sous la peau) : taches rouges ou violettes	✓		
<b>Porphyrie</b> (maladie qui modifie la fonction du sang) : confusion, douleurs abdominales intenses, palpitations cardiaques, difficulté à respirer ou urine rouge ou brune	✓		
<b>Altération de la fonction rénale</b> : confusion mentale, fatigue, crampes musculaires, fréquent besoin d'uriner, enflure des chevilles ou des pieds		✓	
<b>Phénomène de Raynaud</b> (réduction du débit sanguin) : décoloration des doigts ou des orteils	✓		



## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Troubles auditifs</b> : perturbations de l'ouïe		✓	
<b>Syndrome hémolytique et urémique</b> (anomalie de la dégradation des globules rouges qui peut causer une obstruction des reins) : diarrhée ou urine sanglante, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, confusion ou enflure du visage, des mains ou des pieds		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : nausées, vomissements ou douleurs abdominales		✓	

Si vous présentez un symptôme troublant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui entrave vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre médecin.

## **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à améliorer l'innocuité de l'utilisation des produits de santé au Canada en signalant à Santé Canada les effets secondaires graves et inattendus. Vous pourriez ainsi contribuer à la reconnaissance de nouveaux effets secondaires ainsi qu'à la modification des renseignements sur l'innocuité des produits.

### **Il y a trois façons de signaler les effets indésirables :**

- en visitant le site Web de MedEffet ([www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet))
- en composant sans frais le 1-866-234-2345
- en remplissant le *Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* et en le retournant :
  - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes « port payé » et le *Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* sont sur le site Web de MedEffet.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Conservation

Conservez à température ambiante (15 à 25 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

## Pour de plus amples renseignements sur DIANE-35

- Adressez-vous à votre médecin.
- Pour obtenir la monographie intégrale préparée pour les professionnels de la santé et qui contient les présents renseignements pour la patiente, visitez le site Web de Santé Canada ou le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>), ou communiquez avec Bayer en composant le 1-800-265-7382.

Le présent dépliant a été rédigé par :



Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East,  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6

Dernière révision : 28 février 2017

© 2017, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

**Bayer**